

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln (siehe Anhang I)

Trimetazidin (TMZ) ist ein metabolischer Wirkstoff, dessen Ziel es ist, vor Ischämie zu schützen, indem er den Glukosestoffwechsel im Verhältnis zum Fettsäurestoffwechsel erhöht. Sein Wirkmechanismus geht teils auf seine Wirkung auf den Zellstoffwechsel zurück. Durch eine Verminderung der Fettsäureoxidation auf Ebene der 3-Ketoacyl-CoA-Thiolase begünstigt er die Glukoseoxidation, was die Nutzung der Energiereserven der Zellen im Falle einer Ischämie verbessert. Trimetazidin hat keine hämodynamischen Auswirkungen auf den Blutdruck oder die Herzfrequenz.

Trimetazidin enthaltende Arzneimittel sind zur Prophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen, zur symptomatischen Begleitbehandlung von Vertigo und Tinnitus sowie zur Begleitbehandlung gefäßbedingter Verschlechterungen der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen indiziert.

Trimetazidin enthaltende Arzneimittel sind in 21 EU-Mitgliedstaaten zugelassen. Sie wurden erstmals 1978 in Frankreich zugelassen und sind in der EU in drei verschiedenen Darreichungsformen erhältlich: 20 mg Tabletten, 20 mg/ml orale Lösung und 35 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Frankreich ersuchte den CHMP am 22. April 2011 um ein Gutachten gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln angesichts der gehäuften Berichte über Parkinson aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte.

Anzumerken ist, dass es sich bei allen vorgelegten und beurteilten Daten für diese Befassung um neuere Daten handelt, die nach der ersten Zulassung von Trimetazidin verfügbar wurden.

WIRKSAMKEIT

Angina pectoris

Die klinische Erfahrung mit Trimetazidin reicht bis in die frühen 70er Jahre zurück.

Der CHMP berücksichtigte alle vorgelegten Studien zu diesem Anwendungsgebiet. Allerdings waren es die Studie TRIMPOL-II (2001), die Studie von Sellier (2003) und die überarbeiteten Daten aus der VASCO-Studie (2011), die Evidenz zur Unterstützung der Indikation von Trimetazidin als Begleitbehandlung bei symptomatischen Patienten mit Angina pectoris lieferten. Diese Daten unterstützen die Wirksamkeit von Trimetazidin als Begleitbehandlung zu Betablockern. Darüber hinaus gelten die zwei Studien von Manchanda (1997 und 2003) sowie vier weitere kleinere Studien als unterstützend in Bezug auf die Wirksamkeit von Trimetazidin als Begleitbehandlung zu Kalziumkanalblockern (KKB).

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (TRIMPOL-II), an der 426 Patienten teilnahmen, verbesserte Trimetazidin (60 mg/Tag) als Begleitbehandlung zu Metoprolol 100 mg täglich (50 mg zweimal täglich) über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant Belastungstest-Parameter und Klinische Symptome: gesamte Belastungsdauer +20,1 sec, p=0,023, Gesamtleistung +0,54 MET, p=0,001, Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung +33,4 sec, p=0,003, Zeit bis zum Einsetzen der Angina +33,9 sec, p<0,001, Angina-Anfälle/Woche -0,73, p=0,014 und Anwendung kurz wirkender Nitrate/Woche, -0,63, p=0,032, ohne hämodynamische Veränderungen.

Die Studie TRIMPOL-II zeigte, dass Trimetazidin als Begleitbehandlung zu Metoprolol die Belastungsfähigkeit sowie belastungsbedingte Myokardischämien signifikant verbessert. Es sollte

angemerkt werden, dass die Studie unter Verwendung des Bruce-Protokolls durchgeführt wurde, das dafür bekannt ist, den Behandlungseffekt von Arzneimitteln im Vergleich zum modifizierten Bruce-Protokoll unterzubewerten. Die Studienergebnisse können daher in Bezug auf das Ausmaß der Wirkung von Trimetazidin als konservativ betrachtet werden. Obwohl die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwendete Methodik als nicht vollständig übereinstimmend mit den derzeit akzeptierten Standards betrachtet werden kann, zeigen sich keine größeren Verzerrungen, die die Auslegung der Studienergebnisse beeinflussen könnten, und alle Analysen zeigen eine günstige Wirkung von Trimetazidin in Kombination mit Metoprolol auf Belastungstoleranz, Myokardischämie und klinische Symptome. Die Post-hoc-Analyse der Studie mit 298 Patienten, die Trimetazidin in Kombination mit hauptsächlich Metoprolol erhielten, stimmt hiermit überein, und es wird als nutzbringend betrachtet, die Wirkung von Trimetazidin in einer Population von Patienten besser zu beurteilen, die mit häodynamischen Arzneimitteln oftmals schwer zu behandeln sind. Es ist wichtig zu betonen, dass die Wirksamkeit bei Patienten mit Höchstdosen von Metoprolol sowie bei Patienten mit rezidivierender Angina bestätigt wurde.

Das Ziel der Studie von Sellier (2003) war die Beurteilung der Wirksamkeit der Kombination mit täglich 70 mg Trimetazidin mit veränderter Wirkstofffreisetzung bei Patienten mit Angina pectoris, die mit täglich 50 mg Atenolol nach einer Behandlung über zwei Monate nicht ausreichend eingestellt waren. Insgesamt 223 Patienten wurden für diese doppelblinde, placebokontrollierte Studie randomisiert, bei der über 8 Wochen zusätzlich zu 50 mg Atenolol (einmal täglich) eine 35-mg-Tablette Trimetazidin mit veränderter Wirkstofffreisetzung (zweimal täglich) gegeben wurde. Es wurde ein signifikanter Anstieg (+34,4 sec, $p=0,03$) der Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung bei Belastungstests in einer Subgruppe von Patienten ($n=173$) im Vergleich zu Placebo 12 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels beobachtet. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich auch für die Zeit bis zum Einsetzen der Angina pectoris ($p=0,049$). Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied bei den anderen sekundären Endpunkten (gesamte Belastungsdauer, Gesamtleistung und klinische Endpunkte) festgestellt werden.

Um einen Nutzen bei täglichen Angina-Episoden aufzuzeigen, ist es wichtig, das Auftreten von Angina und die sublinguale Anwendung von Nitraten vor Behandlungsbeginn angemessen zu beurteilen und die Probengröße auf Grundlage des erwarteten Behandlungseffekts zu berechnen. Bei der Studie von Sellier handelte es sich um eine Belastungsstudie, die nicht primär darauf ausgerichtet war, klinische Parameter zu beurteilen. Man ist der Ansicht, dass die Studie nur zum Nachweis der Wirksamkeit von Trimetazidin in Bezug auf den primären Endpunkt, die Zeit bis zum Einsetzen der Angina pectoris, angemessen ist, da bei den anderen sekundären Endpunkten (gesamte Belastungsdauer, Gesamtleistung und klinische Endpunkte) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt wurde.

In einer dreimonatigen randomisierten, doppelblinden Studie mit 1962 Patienten (VASCO-Studie, 2011) wurden zusätzlich zu Atenolol 50 mg/Tag zwei Dosen Trimetazidin (70 mg/Tag und 140 mg/Tag) versus Placebo getestet. In der Gesamtpopulation, die sowohl asymptomatische als auch symptomatische Patienten umfasste, konnte für Trimetazidin weder bei den ergometrischen (gesamte Belastungsdauer, Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung und Zeit bis zum Einsetzen der Angina) noch bei den klinischen Endpunkten ein Nutzen nachgewiesen werden. Allerdings verbesserte Trimetazidin (140 mg) bei symptomatischen Patienten ($n=1574$) signifikant die gesamte Belastungsdauer (+23,8 sec versus +13,1 sec Placebo; $p=0,001$) und die Zeit bis zum Einsetzen der Angina (+46,3 sec versus +32,5 sec Placebo; $p=0,005$).

Die VASCO-Studie wurde bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit chronischer ischämischer Herzerkrankung durchgeführt. Weniger als 50 % der Patienten, die in die VASCO-Studie eingeschlossen wurden, wiesen trotz vermutlicher koronarer Arterienkrankheit eine chronisch stabile Angina auf. Das Bestehen einer stabilen Angina pectoris ist ein grundlegendes Einschlusskriterium, da es die Zielpopulation für die Anwendung antianginöser Arzneimittel bestimmt. In der Tat ist bekannt, dass Patienten mit nachgewiesener koronarer Arterienkrankheit,

die asymptomatisch sind, eventuell keine induzierbare Ischämie aufweisen und antianginöse Behandlungen bei diesen Patienten zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit unwirksam sind.

Die VASCO-Studie zeigte in der Gruppe der symptomatischen Patienten einen signifikanten Unterschied bei der Wirkung auf ergometrische Parameter zwischen Trimetazidin in der höchsten Dosierung (140 mg) und Placebo. Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführte Analyse wurde unabhängig vom italienischen Gesundheitsinstitut (ISS) wiederholt. Diese Analyse zeigte, dass Trimetazidin als Begleitbehandlung zu Atenolol bei Patienten mit chronisch stabiler Angina die Belastungstoleranz ($p < 0,01$), die Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung sowie die Zeit bis zum Einsetzen der Angina signifikant verbesserte. Die Verbesserung beim primären Endpunkt durch Trimetazidin wurde in der gepoolten Analyse der Patienten, die 35 und 70 mg zweimal täglich erhielten, sowie in der Analyse der Patienten, die entweder 35 mg oder 70 mg zweimal täglich erhielten, beobachtet.

Die Wirksamkeit von Trimetazidin wurde außerdem in einer kürzlich durchgeführten Meta-Analyse zusammengefasst, die 358 klinische Studien und 27058 Patienten einschloss. Mit Unterschieden von weniger als einigen Sekunden bei ergometrischen Belastungs-EKG-(BEKG-)Parametern zeigte Trimetazidin eine Wirkung, die der von antianginösen Arzneimitteln, die nicht die Herzfrequenz senken, sehr ähnlich ist: Nicorandil, Ranolazin, lang wirkende Nitrat- und Dihydropyridine. Die Wirksamkeit von Trimetazidin als Begleitbehandlung bei kurzfristigen (Wochen/Monaten) Behandlungen symptomatischer Patienten mit Angina, die mit antianginösen Erstlinientherapien nicht ausreichend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen, wurde ausreichend nachgewiesen.

Der CHMP ist der Ansicht, dass die überarbeitete Indikation mit der wissenschaftlichen Evidenz, die derzeit für Trimetazidin als Begleitbehandlung verfügbar ist, übereinstimmt und von Studien, die nach der ersten Zulassung verfügbar wurden und als von ausreichender methodologischer Qualität gelten, sowie von Meta-Analysen, die zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen, unterstützt wird. Aktuelle Umfragen unter Patienten mit koronarer Arterienkrankheit haben gezeigt, dass die meisten Patienten mit Angina aufgrund hämodynamischer Intoleranz oder chronotroper Inkompétence keine geeignete antianginöse Therapie erhalten. Daher kann Trimetazidin als Begleitbehandlung eine optionale Therapie zur Anwendung zusammen mit antianginösen Erstlinienarzneimitteln insbesondere bei Patienten darstellen, bei denen mit anderen antianginösen Arzneimitteln in Form von Monotherapien aufgrund hämodynamischer Intoleranz oder chronotroper Inkompétence keine optimale Kontrolle der Symptome erreicht werden kann.

Otologie – Hals, Nase, Ohren (HNO)

Als Reaktion auf das Ersuchen des CHMP in Bezug auf die erneute Nutzen-Risiko-Bewertung von Trimetazidin (alle Formen und Dosierungen) bei den HNO-Indikationen wurden 9 klinische Studien vorgelegt oder als Literaturhinweis angegeben (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguener, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgan 1990; Coyas 1990 und die France-Cochlea-Studie, 2009, die zur Unterstützung der Sicherheit vorgelegt wurde, da das Wirksamkeitsziel nicht erreicht wurde). Die meisten dieser Studien umfassten Patienten mit sehr heterogenen Pathologien unterschiedlicher Schweregrade ohne vorherige Stratifikation bezüglich dieser Pathologien und mit sehr begrenzten Behandlungsdauern (zwischen 2 und 3 Monaten), was nicht in Übereinstimmung mit den Anforderungen dieser Pathologien steht, da diese langfristige Behandlungen erfordern.

Von diesen Studien beinhalteten fünf einen Vergleich mit Placebo. Hierzu zählt auch die zusätzliche Studie, die 1990 von Coyas veröffentlicht wurde. Jede Studie beinhaltete im Allgemeinen mehrere Ziele (pharmakodynamische oder klinische Bewertungen). Sie mischen auch HNO-Pathologien und

-Symptomatologien unterschiedlicher Ätiologien, wie etwa Tinnitus, verschiedene Formen von Vertigo oder Taubheit. Die Hauptstudien, die einen Vergleich mit Placebo beinhalteten, waren die Studien von Wayoff (Tinnitus, Schwindelgefühl, Hörverlust) und Morgan (Tinnitus). Es handelt sich um Studien, deren Ergebnisse zwar oft als statistisch begünstigend für Trimetazidin genannt werden, aber aus vor allem methodischen Gründen strittig sind. Zwei zusätzliche und aktuellere Studien konzentrierten sich auf Schwindelgefühl, aber die exploratorische Auslegung der Studie von Sterkers (2001) und die extrem kleinen Populationen (28 Patienten) machen es unmöglich, den berichteten Ergebnissen jegliches Gewicht in Bezug auf die Aussagekraft beizumessen. Darüber hinaus zeigte die Studie von Vitte (2002) die gleichen methodischen Schwächen wie die Studien von Wayoff und Morgan. In den kleinen Studien von Sterkers und Vitte wurden begünstigende Ergebnisse in Bezug auf den „Dizziness Handicap Inventory Questionnaire“ festgestellt. Diese Ergebnisse wurden ohne Bestätigung der positiven Wirkung gepoolt. Drei Studien wurden im Vergleich zu Betahistin durchgeführt, um den klinischen Nutzen von Trimetazidin zur Behandlung von Schwindelgefühl nachzuweisen (Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990). Keine dieser drei Studien war als Nichtunterlegenheitsstudie vordefiniert. Daher sind die Ergebnisse, die zur Unterstützung der Annahme einer ähnlichen Wirksamkeit von Trimetazidin vorgelegt wurden, nicht zuverlässig. Folglich weist keine dieser Studien, die auf Daten gründen, die nach der Zulassung gewonnen wurden, einen entsprechenden klinischen Nutzen von Trimetazidin für Patienten mit Tinnitus, Schwindelgefühl oder Hörverlust nach.

Abschließend lässt sich sagen, dass die für Trimetazidin in Bezug auf die HNO-Indikationen vorgelegten Daten den Nachweis eines entsprechenden klinischen Nutzens für diese Patienten mit Tinnitus-, Vertigo- oder Hörverlust-Symptomatologie, die gemäß den Anwendungsgebieten der europäischen Zulassungen für die HNO-Indikationen infrage kommen würden, nicht unterstützen. Die Auslegungen der Studien zeigen eine begrenzte Methodik für den Bereich HNO und bestätigen nicht, dass bei der vorliegenden Untersuchungsmethode die grundlegenden statistischen Prinzipien für die Methodik klinischer Studien angewendet wurden. Von den zehn vorgelegten Studien wenden neun die entsprechenden methodischen Prinzipien, die derzeit für den Nachweis von Wirksamkeit gefordert werden, nicht an. Daher ist das Dossier angesichts dieser methodischen Schwächen nicht ausreichend, um zu schlussfolgern, dass Trimetazidin einen zufriedenstellenden klinischen Nutzen als adjuvante symptomatische Behandlung von Schwindelgefühl, Tinnitus oder Hörverlust zeigt.

Der CHMP schlussfolgerte, dass die begrenzten Daten aus den klinischen Prüfungen, die für die HNO-Indikation vorgelegt wurden, den Nachweis eines entsprechenden klinischen Nutzens von Trimetazidin für Patienten mit Tinnitus, Vertigo oder Hörverlust unzureichend unterstützen und dass weder die derzeit bestehende HNO-Indikation noch die neu beanspruchten Indikationen unterstützt werden können.

Ophthalmologie

Als Reaktion auf das Ersuchen des CHMP in Bezug auf die erneute Nutzen-Risiko-Bewertung von Trimetazidin (alle Formen und Dosierungen) bei den ophthalmologischen Indikationen umfasste das vorgelegte klinische Datenpaket neun Studien. Acht dieser Studien umfassten Patienten mit sehr heterogenen Pathologien unterschiedlicher Schweregrade ohne vorherige Stratifikation bezüglich dieser Pathologien und mit kurzen Behandlungsdauern (zwischen 2 und 6 Monaten), wobei diese Pathologien bekanntermaßen langsam fortschreiten und langfristige Behandlungen erfordern. Diese Pathologien führen letztlich zur Erblindung. Die meisten ophthalmologischen klinischen Studien zu Trimetazidin wurden mit der Tablettenstärke von 20 mg durchgeführt, aber in einigen Studien waren die angewendeten täglichen Dosen (20 mg und 40 mg/Tag) niedriger als die in der derzeitigen Zulassung empfohlenen Dosen (60 mg oder 70 mg), was auch eine Einschränkung dieser Studien ist, insbesondere in Bezug auf den Beleg der Sicherheit der zugelassenen Dosen.

Bei diesen neun Studien handelte es sich bei drei Studien um nicht-komparative Studien (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007) und bei drei Studien um komparative Studien von kurzer Dauer (bis zu 3 Monate), die im Vergleich zu Arzneimitteln, wie etwa Cinnarizin und Piridoxilat, durchgeführt wurden, welche zum Zeitpunkt der Studien angewendet wurden, jedoch bei Ophthalmologen nicht mehr als Therapien der Wahl zur Behandlung oder Vorbeugung retinaler oder Glaukomerkrankungen gelten. Zwei Studien beinhalteten einen Vergleich zu Placebo (Couderc, 1984 und Aron-Rosa, 1988). Die neueste Studie, die in der Tat eine angemessene Methodik aufwies, wurde nur zu Sicherheitszwecken vorgelegt, da das Wirksamkeitsziel nicht erreicht wurde (France ARMD 2, 2008).

Die klinischen Studien zur Unterstützung der ophthalmologischen Anwendungsgebiete weisen schwere methodische Mängel auf.

Aufgrund der nicht-komparativen Auslegung der drei Studien, die bei Patienten mit heterogenen Augenerkrankungen durchgeführt wurden, war die Schlussfolgerung, dass ein klinischer Nutzen besteht, nicht möglich.

Die drei Studien von kurzer Dauer (bis zu 3 Monate), die im Vergleich zu damaligen Referenzarzneimitteln (z. B. Cinnarizin, Piridoxilat) durchgeführt wurden, schlossen eine kleine Anzahl an Patienten ein, die sehr heterogene oder kaum definierte Pathologien aufwiesen (n=19 in der Studie von Cornand (1982), n=24 in der Studie von Cordella (1982) und n=8 in der Studie von Perdriel (1988)). Darüber hinaus wiesen diese Studien andere spezifische Schwächen auf: die Studie von Cordella (versus Cinnarizin) umfasste keinen Vergleich zwischen den Gruppen. Außerdem wurde die Vielfalt von Vergleichen in den statistischen Analysen nicht berücksichtigt und die Kriterien wurden nicht hierarchisch aufgeführt. Daher kann dieser Vergleich keinen Wert in Bezug auf einen Nachweis haben. Abschließend ist anzumerken, dass in der elektroretinographischen Studie zu Einzeldosen von Perdriel (versus Pyridoxilat) eine intravenöse Darreichungsform von 20 mg Trimetazidin verwendet wurde, die über keine Zulassung verfügt.

Die neueste Studie zu Trimetazidin 35 mg aus dem Jahr 1999 (France, ARMD 2) untersuchte eine größere Anzahl an Patienten, die über 3 bis 5 Jahre beobachtet wurden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten keinen klinischen Nutzen von Trimetazidin im Vergleich zu Placebo zur Vorbeugung beidseitiger choroidaler Neovaskularisierungen bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration, dem Hauptkriterium der Bewertung, das ausgewählt wurde, um den klinischen Nutzen von Trimetazidin 35 mg in Bezug auf die Verlangsamung des Fortschreitens altersbedingter Makuladegenerationen (AMD) nachzuweisen.

Auf Grundlage der vorgelegten Daten für die ophthalmologischen Indikationen gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass die Evidenz die Anforderungen und Kriterien für die Bewertung der Wirksamkeit, die zur Zeit bei diesen Pathologien gefordert werden, nicht erfüllt. Die vorgelegten Daten zum Vergleich von TMZ mit entweder Placebo oder einem anderen Referenzarzneimittel oder basierend auf Kohorten ohne Vergleichspräparat liefern einen unzureichenden Nachweis des entsprechenden klinischen Nutzens von Trimetazidin zur Begleitbehandlung gefäßbedingter Verschlechterungen der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen. Der CHMP schlussfolgerte nach der Beurteilung all dieser Studien, dass die Wirksamkeit für die ophthalmologischen Indikationen von Trimetazidin nicht nachgewiesen ist.

SICHERHEIT

Eine Verschreibungsstudie in Frankreich zeigte, dass Trimetazidin Patienten in 45,3 % der Fälle für kardiovaskuläre Indikationen, in 30 % der Fälle für HNO-Indikationen und in 0,4 % der Fälle für ophthalmologische Indikationen verschrieben wurde. In 24,3 % der Fälle war die Indikation

unbekannt. Patienten mit kardiovaskulärem Profil waren signifikant älter (mittleres Alter: 74,8 Jahre) als jene mit ophthalmologischem und HNO-Profil (70,3 Jahre bzw. 63,5 Jahre).

Die wichtigste beobachtete schwere Nebenwirkung ist das Parkinson-Syndrom und in Zusammenhang stehende Symptome. Das Risiko wurde nach dem Inverkehrbringen festgestellt und in der Literatur wie folgt beschrieben: positiver Dechallenge der Parkinson-Symptome nach alleinigem Absetzen von TMZ, positiver Rechallenge, signifikant mehr gleichzeitige Verschreibungen von Antiparkinsonmitteln in der TMZ-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (IMS-Studie) und signifikant höhere Anzahl an Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nach Beginn der Behandlung mit TMZ mit der Anwendung von Antiparkinsonmitteln beginnen (IMS-Studie).

Die Population mit der höchsten Exposition bilden, basierend auf den Verkaufsdaten, Patienten im Alter von über 75 Jahren, die eine Behandlung im Zusammenhang mit vor allem kardiologischen Indikationen über bereits sehr lange Zeiträume erhalten.

Die Häufigkeit von Berichten über das Parkinson-Syndrom steht in plausiblem Zusammenhang mit Trimetazidin und ist seit den letzten 8 Jahren unveränderlich, trotz eines Anstiegs seit 2007 bei der Anzahl spontaner Berichte des Parkinson-Syndroms und in Zusammenhang stehender Symptome.

Es ist bekannt, dass extrapyramidal Symptome, die bei Patienten unter TMZ berichtet werden, eine niedrige Prävalenz aufweisen (Inzidenz von 0,36/100.000 PJ) und im Allgemeinen nach Absetzen von TMZ reversibel sind. Allerdings wiesen einige Patienten Symptome auf, die nach Absetzen von TMZ nur partiell reversibel waren, und ein Zusammenhang mit TMZ kann in einigen Fällen nicht-reversibler Symptome nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung aller derzeit verfügbaren Daten schlussfolgerte der CHMP, dass Trimetazidin enthaltende Arzneimittel bei Patienten mit Parkinson-Krankheit, Parkinson-Symptomen, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und anderen in Zusammenhang stehenden Bewegungsstörungen kontraindiziert sein sollten. Darüber hinaus muss die Fachinformation (SmPC) um einen Warnhinweis zu Trimetazidin-induziertem Parkinsonismus und seiner Diagnose und Behandlung ergänzt werden. Diese Änderungen gelten als angemessen, um das Risiko von Parkinson-Symptomen und Tremor einzuschränken.

Ältere Patienten können aufgrund einer altersbedingten Verschlechterung der Nierenfunktion eine höhere Trimetazidin-Exposition aufweisen. Populationspharmakokinetische Daten weisen darauf hin, dass schwere Nebenwirkungen häufiger bei älteren behandelten Patienten mit erhöhten Trimetazidin-Plasmakonzentrationen auftraten. Die pharmakokinetische Studie von Emeriau zeigte erhöhte Plasmakonzentrationen von Trimetazidin bei älteren Patienten, die die übliche Dosis von 35 mg zweimal täglich erhielten. Dementsprechend wurde die Fachinformation (SmPC) um Dosisinformationen für ältere Patienten und Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [30-60] ml/min) ergänzt. Darüber hinaus wurde mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Durchführung einer pharmakokinetischen Studie zur Untersuchung der Wirkung von Nierenfunktionsstörung und Alter auf das Sicherheitsprofil von Trimetazidin vereinbart.

Unter Berücksichtigung aller derzeit verfügbaren Daten schlussfolgerte der CHMP, dass Trimetazidin enthaltende Arzneimittel bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kontraindiziert sein sollten.

Einige neue potenzielle, sehr seltene und reversible Nebenwirkungen wurden während des Befassungsverfahrens hervorgehoben, einschließlich Thrombozytopenie, Agranulozytose und Leberfunktionsstörung, und in den Risikomanagementplan (RMP) aufgenommen sowie in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation (SmPC) berücksichtigt.

Die vorgeschlagene multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Langzeit-Studie bei Patienten nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA) und die

prospektive und komparative Kohortenstudie zur Beurteilung der Prävalenz von EPS bei Patienten unter Trimetazidin können geeignet sein, um die Bedenken bezüglich der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Trimetazidin auszuräumen.

Der CHMP forderte eine PASS-Studie, die sich mit allen wichtigen potenziellen und nachgewiesenen Risiken befasst, insbesondere Parkinsonismus, sowie eine Arzneimittelanwendungsstudie zur Überwachung, ob die Maßnahmen zur Risikominimierung, die im Zuge des Befassungsverfahrens eingeführt wurden, wirksam sind.

Schlussfolgerung

Insgesamt schlussfolgerte der CHMP nach Beurteilung der neu verfügbaren Daten, dass der Nutzen weiterhin die Risiken bei Patienten mit Angina pectoris überwiegt, die Behandlung jedoch darauf beschränkt sein sollte, als Begleitbehandlung zu bestehenden Behandlungen bei Patienten angewendet zu werden, die mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris nicht ausreichend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen. Der neu vorgeschlagene Wortlaut für das Anwendungsgebiet der Angina pectoris entspricht den verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die beurteilt wurden. Bezüglich der beiden anderen Indikationen zur symptomatischen Behandlung von Tinnitus, Vertigo und Sehfeldstörungen schlussfolgerte der CHMP, dass angesichts der neu verfügbaren Sicherheitsdaten und der sehr begrenzten Wirksamkeit der Nutzen die Risiken unter normalen Anwendungsbedingungen nicht mehr überwiegt und diese therapeutischen Indikationen daher gestrichen werden sollten.

Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [30-60] ml/min) wurde die empfohlene Dosis in die Fachinformation (SmPC) aufgenommen. Ältere Patienten können aufgrund einer altersbedingten Verschlechterung der Nierenfunktion eine höhere Trimetazidin-Exposition aufweisen. Eine Dosistitrierung bei älteren Patienten sollte mit Vorsicht erfolgen. Unter Berücksichtigung aller derzeit verfügbaren Daten schlussfolgerte der CHMP, dass Trimetazidin bei Patienten mit Parkinson-Krankheit, Parkinson-Symptomen, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und anderen in Zusammenhang stehenden Bewegungsstörungen sowie bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kontraindiziert sein sollte.

Der CHMP kam überein, dass Trimetazidin Parkinson-Symptome (Tremor, Akinese, Hypertonie) verursachen oder verschlimmern kann, was regelmäßig untersucht werden sollte, vor allem bei älteren Patienten. In Zweifelsfällen sollten die Patienten für angemessene Untersuchungen an einen Neurologen überwiesen werden. Das Auftreten von Bewegungsstörungen, wie etwa Parkinson-Symptome, Restless-Legs-Syndrom, Tremor und Ganginstabilität, sollte zu einem definitiven Absetzen von Trimetazidin veranlassen. Diese Fälle haben eine niedrige Prävalenz und sind in der Regel nach Behandlungsabbruch reversibel. Bei den meisten Patienten, die sich erholten, gingen die Symptome innerhalb von vier Monaten nach Absetzen von Trimetazidin zurück. Wenn die Parkinson-Symptome mehr als vier Monate nach Absetzen des Arzneimittels anhalten, sollte die Meinung eines Neurologen eingeholt werden. Vorsicht ist geboten, wenn Trimetazidin an Patienten verschrieben wird, bei denen aufgrund einer mäßig eingeschränkten Nierenfunktion eine erhöhte Exposition zu erwarten ist, oder bei älteren Patienten über 75 Jahren.

Der CHMP befürwortete eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC), um das Ergebnis der vorliegenden Überprüfung bekannt zu geben.

Der CHMP verständigte sich außerdem zwecks Durchführung einer Studie auf einen Prüfplan zur Beurteilung der Wirkung von Nierenfunktionsstörung und Alter auf die Pharmakokinetik von Trimetazidin. Vereinbart wurde auch die Forderung einer PASS-Studie (Post-Authorisation Safety Study), die sich mit allen wichtigen potenziellen und nachgewiesenen Risiken befasst, insbesondere

Parkinsonismus, sowie einer Arzneimittelanwendungsstudie zur Überprüfung, ob sich die verschreibenden Ärzte an die nach der Zulassung eingeführten Änderungen bezüglich der Einschränkungen bei den Indikationen halten.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Daher schlussfolgerte der Ausschuss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln als Begleittherapie für die symptomatische Behandlung von Patienten mit stabiler Angina pectoris, die mit antianginösen Erstlinientherapien nicht ausreichend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen, unter normalen Anwendungsbedingungen unter Berücksichtigung der Beschränkungen, Warnhinweise, Änderungen an den Produktinformationen, zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung positiv bleibt. Bezuglich der beiden anderen Indikationen zur symptomatischen Behandlung von Tinnitus, Vertigo und Gesichtsfeldstörungen schlussfolgerte der CHMP, dass angesichts der neu verfügbaren Sicherheitsdaten und der sehr begrenzten Wirksamkeit der Nutzen die Risiken unter normalen Anwendungsbedingungen nicht mehr überwiegt und diese therapeutischen Indikationen daher gestrichen werden sollten.

Begründung für die Änderungen der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

In der Erwägung, dass

- der Ausschuss der Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG Rechnung getragen hat,
- der Ausschuss alle verfügbaren vorgelegten Daten aus klinischen Studien, veröffentlichter Literatur und Erfahrungen nach Inverkehrbringen zur Sicherheit von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln, insbesondere in Bezug auf das Parkinson-Syndrom und in Zusammenhang stehende Ereignisse, überprüft hat und schlussfolgerte, dass Trimetazidin mit dem Auftreten des Parkinson-Syndroms und in Zusammenhang stehender Ereignisse assoziiert ist,
- der Ausschuss auch die kumulativen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten berücksichtigte, die für die Anwendungsgebiete der Prophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen, der symptomatischen Begleitbehandlung von Vertigo und Tinnitus sowie der Begleitbehandlung gefäßbedingter Verschlechterungen der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen vorgelegt wurden,
- der Ausschuss der Meinung ist, dass der Nutzen weiterhin die Risiken bei Patienten mit Angina pectoris überwiegt, aber dass die Behandlung darauf beschränkt sein sollte, als Begleitbehandlung zu bestehenden Behandlungen bei Patienten angewendet zu werden, die mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris nicht ausreichend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen,
- der CHMP bezüglich der Indikationen zur symptomatischen Behandlung von Tinnitus, Vertigo und Gesichtsfeldstörungen schlussfolgerte, dass angesichts der neu verfügbaren Sicherheitsdaten und der sehr begrenzten Wirksamkeit der Nutzen die Risiken unter normalen Anwendungsbedingungen nicht mehr überwiegt und diese therapeutischen Indikationen daher gestrichen werden sollten,
- der Ausschuss unter Berücksichtigung aller derzeit verfügbaren Sicherheitsdaten schlussfolgerte, dass Trimetazidin bei Patienten mit Parkinson-Krankheit, Parkinson-Symptomen, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und anderen in Zusammenhang stehenden

Bewegungsstörungen sowie bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kontraindiziert sein sollte,

- der Ausschuss auch darauf hinwies, dass Trimetazidin Parkinson-Symptome (Tremor, Akinese, Hypertonie) verursachen oder verschlimmern kann und das Auftreten von Bewegungsstörungen, wie etwa von Parkinson-Symptomen, Restless-Legs-Syndrom, Tremor und Ganginstabilität, zu einem definitiven Absetzen von Trimetazidin veranlassen sollte, wobei diese Fälle eine niedrige Prävalenz haben und in der Regel nach Behandlungsabbruch reversibel sind, und Vorsicht geboten ist, wenn Trimetazidin an Patienten verschrieben wird, bei denen eine erhöhte Exposition zu erwarten ist, wie etwa bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten über 75 Jahren,

schlussfolgerte der Ausschuss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln nur als Begleittherapie für die symptomatische Behandlung von Patienten mit stabiler Angina pectoris, die mit antianginösen Erstlinientherapien nicht ausreichend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen, unter normalen Anwendungsbedingungen unter Berücksichtigung der Beschränkungen, Warnhinweise, Änderungen an den Produktinformationen, zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung positiv bleibt.